



PATENTSCHRIFT 140 254

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 140 254 (44) 20.02.80 3(51) C 07 H 19/10
C 07 H 19/06
(21) WP C 07 H / 209 494 (22) 04.12.78

-
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Berlin, DD
(72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD; Demirov, Georgi D., Dr.rer.nat. Dipl.-Chem., BG; Golovinsky, Evgeny V., Dr.sc.nat. Dipl.-Chem., BG
(73) siehe (72)
(74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70
-
- (54) Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden
-

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden zu entwickeln. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I durch Umsetzung entsprechender Ausgangsverbindungen (I, X = OH) in Gegenwart von NaH mit einem Sulfonsäurechlorid zu einem Sulfonester und anschließend mit XH bzw. seinen Salzen. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie.

X = NH₂, NHHN₂, N(CH₂-CH₂-Cl)₂, NH-N(CH₂-CH₂-Cl)₂, NHOH, N₃, NH-CH(R₁)COOR₂, SH, SR₁, OR₁, Äthylenimin oder Hal, wobei R₁ = H, Alkyl, Aryl oder Alkaryl, R₂ = H oder Alkyl,

Y = O, S, NH,

Z = Hal, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Alkoxy,

R = ein gegebenenfalls durch Phosphat oder Halogen verestertes, in den OH-Gruppen geschütztes Monosaccharid, Aryl, Alkyl oder ein heterocyclischer Rest. - Formel -

7 Seiten

84 100 120

-1- 209 494

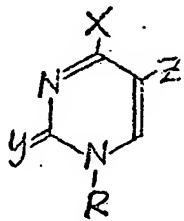
Dr. Bärwolff, Dr. Demirow
Dr. Golowinski

Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I

I, in der X = NH₂, NHNH₂, N(CH₂-CH₂-Cl)₂,
NH-N(CH₂-CH₂-Cl)₂, NHOH, N₃,
NH-CH(R₁)COOR₂, SH, SR₁, OR₁,
Äthylenimin oder Hal,
wobei R₁ = H, Alkyl, Aryl oder
Alkaryl und
R₂ = H oder Alkyl dar-
stellt,



Y = O, S, NH

Z = Hal, gegebenenfalls substi-
tuiertes Alkyl, Aryl,
Alkoxy und

R = ein gegebenenfalls durch
Phosphat oder Halogen ver-
estertes, in den OH-Gruppen
geschütztes Monosaccharid,
Aryl, Alkyl, heterocyclischer
Rest bedeuten.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Einige Verbindungen der Formel I sind bereits bekannt. So wurden acylierte Uridine ($X = O$, $Y = O$, $R = \text{Ribose}$) mit P_2S_5 in Pyridin zum 4-Thiouridin umgesetzt, welches mit Methyljodid methyliert und anschließend mit NH_3 in die 4-Aminoverbindung Cytidin ($X = NH_2$) überführt wurde (J. Med. Chem. 9, 1966, S. 101 J.J. Fox, N. Miller, I. Wempen).

Ein anderer Weg führt über die Silyläther. Durch Persilylierung wird die 4-Stellung von Uridinen aktiviert, anschließend wird mit NH_3 zu den entsprechenden Cytidinen umgesetzt.

(J. Liebigs Ann. Chem., 1975, S. 988 H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, U. Niedballa)

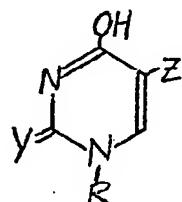
Beide Methoden erfordern für die Aktivierung bzw. Aminierung drastische Bedingungen. Beispielsweise ist für die Persilylierung und Aminierung von Uridin ein mehrtägiges Erhitzen im Druckgefäß auf über 150° notwendig. Diese Reaktionsbedingungen ergeben bei empfindlicheren Nucleosiden teilweise Zersetzung, die Zersetzungprodukte müssen säulenchromatographisch abgetrennt werden. Bei 5-halogenierten Desoxynucleosiden lassen sich diese Methoden wegen vollständiger Zersetzung überhaupt nicht mehr anwenden.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein möglichst schonendes und einfaches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I aufzufinden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem Verbindungen der allgemeinen Formel II



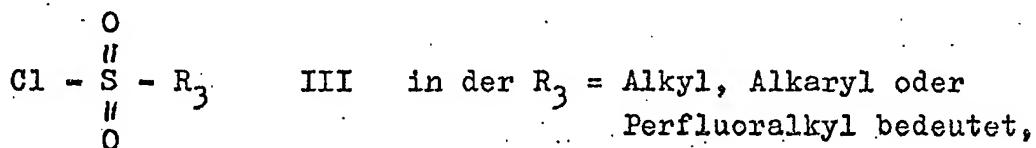
II, in der Y, Z und R die oben genannte Bedeutung haben,

mit Agentien der Formel XH, wobei X die oben genannte Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Die Ausgangsverbindungen II sind teils natürlich vorkommend, teils leicht zu synthetisieren.

Die Umsetzung dieser Ausgangsverbindungen wird in einem inneren Lösungsmittel, z.B. einem Äther, vorzugsweise Dioxan oder THF, Amiden wie DMF oder Kohlenwasserstoffen durchgeführt.

Nach Lösung der Ausgangsverbindung werden 1-5, vorzugsweise 2, Äquivalente NaH zugesetzt. Dabei bildet sich das Natriumsalz unter Freiwerden von Wasserstoff. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet ist, was im Falle des Ftorafurs ($I, X=O, Y=O, Z=F, R'=Tetrahydrofuryl$) ca. 1 Stunde dauert, werden 1-10 Mol, vorzugsweise 5 Mol, Sulfonsäurechlorid der Formel III



zugesetzt.

Erfindungsgemäß wird vor allem p-Toluolsulfochlorid verwendet. Der Fortgang der Veresterungsreaktion wird dünnenschichtchromatographisch kontrolliert. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial in den Sulfonester überführt ist, was im Falle des Ftorafurs ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur dauert, wird mit XH umgesetzt. Zur Einführung der Aminogruppe wird z.B. methanolisches Ammoniak im Überschuß zugesetzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt nach Entfernen des Lösungsmittels und Aufnehmen in einem für die Chromatographie geeigneten Lösungsmittel, im Falle von Aminoverbindungen in Wasser. Die Lösung wird auf einen Kationenaustauscher in H-Form gebracht und mit Wasser eluiert, um die Nebenprodukte zu entfernen. Danach wird mit verdünntem wäßrigen Ammoniak eluiert, eingeeengt und gegebenenfalls umkristallisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch milde Reaktionsführung aus. Ein weiterer Vorteil gegenüber vergleichbaren Verfahren besteht darin, daß bei Normaldruck und vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Auf diese Weise sind 4-substituierte Pyrimidin-Derivate zugänglich geworden, die wegen ihrer chemischen Empfindlichkeit bisher nicht hergestellt werden konnten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv und verfügen u.a. über cytostatische, bakteriostatische, virustatische und fungistatische Wirkungen.

Die Erfindung soll anschließend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Cytidin (I, X=NH₂, Y=O, Z=H, R=Ribose)

3,7 g Triacetyluridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung (2-4 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird 60° erwärmt (1 h), um die Tosylatbildung zu vervollständigen. Es wird unter Eiskühlung 50 ml Ammoniak-gesättigtes Methanol zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Danach wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Diäthyläther extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute 2 g = 82% F: 229°

Beispiel 2

5-Hydroxymethyl-2'-desoxycytidin (I, X=NH₂, Y=O, Z=CH₂OH, R=2'-Desoxyribose)

3,82 g 3',5-Diacetyl-5-acetoxymethyl-2-desoxyuridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung (3-5 h) wird 9,5 g Toluol-

sulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird kurz erwärmt (auf ca. 60°), danach mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol versetzt und 20 h bei 20° belassen. Aufarbeitung wie unter 1.
Ausbeute: 1,6 g = 62% F: 202°

Beispiel 3

1-Tetrahydrofuryl-5-fluorcytosin (I, X=NH₂, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur (II, X=O, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl) werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Abklingen der H₂-Entwicklung (1-2 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid beigegeben und 20 h bei 20° gerührt. Zum Schluß wird 1-2 h erwärmt (auf 60°) und nach Abkühlen mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol unter Kühlung versetzt. Nach ca. 2 h wird zur Trockne eingeengt (max. 30°), der Rückstand in 50% Methanol gelöst und über eine Ionenaustauschersäule (H⁺ Form) gegeben. Es wird zunächst mit Wasser/Methanol und danach mit 2,5% wäßrigem Ammoniak eluiert. Zur weiteren Reinigung wird gegebenenfalls eine Ionenaustauschersäule (-N_R^R - Form) nachgeschaltet. Die Lösung kristallisiert beim Einengen.

Ausbeute: 1,3 g = 55% F: 220°

Beispiel 4

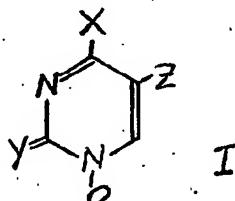
1-Tetrahydrofuryl-4-hydrazino-5-fluor-pyrimidon (2)
(I, X=HNH₂, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, mit 0,5g Natriumhydrid und nach 1-2 h mit 9,5 g Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 20 h wird 1-2 Std. erwärmt und unter Kühlung mit einer methanolischen Hydrazinlösung versetzt. Aufarbeitung wie unter 3.

Ausbeute: 1,16 g = 51% F: 217°

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I



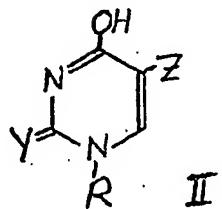
in der $X = \text{NH}_2, \text{NHNH}_2, \text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl})_2,$
 $\text{NH}-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl})_2, \text{NHOH},$
 $\text{N}_3, \text{NH}-\text{CH}(\text{R}_1)\text{COOR}_2, \text{SH}, \text{Sr}, \text{OR}_1,$
Äthylenimin oder Hal,
wobei $\text{R}_1 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$ oder
Alkaryl und
 $\text{R}_2 = \text{H}$ oder Alkyl dar-
stellt,

$\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$

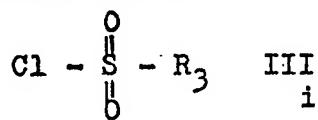
$\text{Z} = \text{Hal}, \text{ggf. substituiertes Alkyl},$
Aryl, Alkoxy und

$\text{R} = \text{ein ggf. durch Phosphat oder}$
Halogen verestertes, in den OH-
Gruppen geschütztes Monosaccha-
rid, Aryl, Alkyl, heterocycli-
scher Rest bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der Y, Z und R die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart von NaH mit einem Sulfonsäurechlorid in einen Sulfonester überführt und anschließend mit XH, wobei X die oben genannte Bedeutung hat, bzw. seinen Salzen umgesetzt wird.



2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Sulfonsäurechlorid eine Verbindung der Formel III



in der $\text{R}_3 = \text{Alkyl}, \text{Alkaryl}, \text{Perfluoralkyl}$
bedeuten

eingesetzt und die Umsetzung zwischen 0° und 100° , vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.

English Language Abstract of DD 140254

L3 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2007 THE THOMSON CORP on

Full Text

STN

ACCESSION NUMBER: 1980-34734C [20] WPINDEX
ENTRY DATE: 20050418
TITLE: Prepn. of pyrimidine derivs. and nucleoside(s) - by nucleophilic substitution of 4-sulphonate derivs.
CYTOSTATIC ANTIBACTERIAL ANTIFUNGAL ANTIVIRAL ACTIVE
ADDITIONAL WORDS:
DERWENT CLASS: B03; C02
INVENTOR: BAERWOLFF D; DEMIROV G D; GOLOVINSKY E V
PATENT ASSIGNEE: (DEAK-C) AKAD WISSENSCHAFTEN DDR
COUNTRY COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
DD 140254	A	19800220	(198020)*	DE		

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
DD 140254 A		DD 1978-209494	19781204

INT. PATENT CLASSIF.:

IPC RECLASSIF.: C07H0019-00 [I,C]; C07H0019-06 [N,A]; C07H0019-10 [I,A]

BASIC ABSTRACT:

DD 140254 A UPAB: 20050418
Prepn. of pyrimidine derivs. of formula (I) is claimed. In (I) X is NH₂, NHNH₂, N(CH₂CH₂C₁)₂, NHN(CH₂CH₂C₁)₂, NHOH, N₃, NHCH(R₁)COOR₂, SH, SR₁, OR₁ ethylenimino or halogen, where R₁ is H, alkyl or aryl and R₂ is H or alkyl. Y is O, S or NH, Z is halogen, opt. substd. alkyl, aryl or alkoxy, R is aryl, alkyl a heterocyclic gp. or an OH-protected monosaccharide residue opt. esterified by phosphate or halogen. Cpd. (I) are prep'd. by (a) reacting the corresp. cpd. where X = OH with a sulphonyl chloride in the presence of NaH, and (b) reacting the resulting sulphonate ester with XH or its salts. Step (a) is pref. effected at 0-100 degrees C (esp. room temp.) using R₃SO₂Cl (where R₃ is alkyl, alkaryl, or perfluoroalkyl).

Cpd. (I) have cytostatic, antibacterial, antifungal and antiviral activity. The process is simple and gives high yields (e.g. 5-82%) under mild conditions.

FILE SEGMENT: CPI
MANUAL CODE: CPI: B04-B03; B05-B01M; B07-D12; B12-A01; B12-A02; B12-A06; B12-G07; C04-B03; C05-B01M; C07-D12; C12-A01; C12-A02; C12-A06; C12-G07